



**ORTHO MEDICO**

C L I N I C A L T R I A L

**SA006-008 (Ver.1.0)**

**ヒト臨床試験において安全性を評価するための症例数の根拠**

作成日: 2024年4月10日

ヒト臨床試験事業

ヒト臨床試験サービス

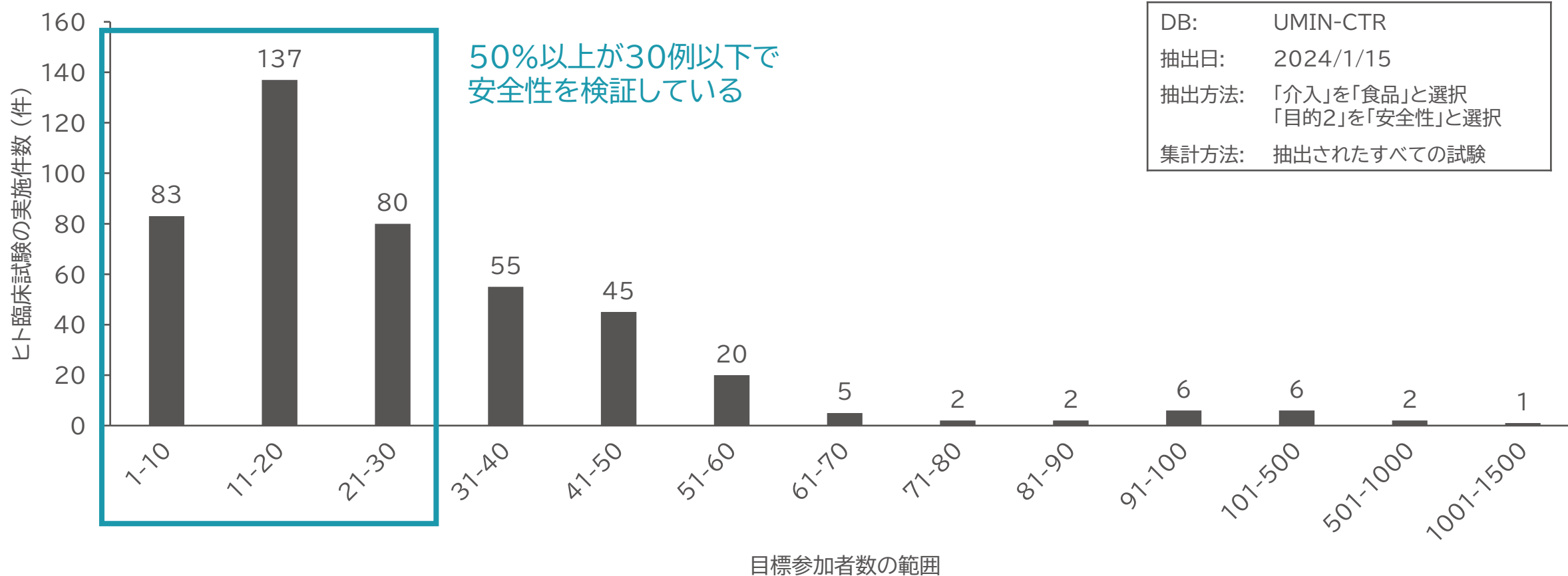


## ヒト臨床試験において安全性を評価するための 症例数の根拠

Basis for target sample size to assess safety in clinical trials

株式会社オルトメディコ

# 人 本稿の目的



UMIN-CTRの情報から食品を介入とした臨床試験（ヒト臨床試験）において安全性を評価した試験の症例数を調査した。その結果、30例以下の症例数で安全性を評価している試験が50%以上を占めていることが分かった。この症例数が指す意味や安全性を評価するための症例数を本稿にて提案する。

- 1** 規制・ガイドラインの現状
- 2** 安全性を評価するための症例数の根拠
- 3** 本稿のまとめ

1

規制・ガイドラインの現状

2

安全性を評価するための症例数の根拠

3

本稿のまとめ

## 人 機能性表示食品の届出等に関するガイドライン

■機能性表示食品の届出等に関するガイドライン（令和6年4月1日消食表第217号）、(II) 安全性に係る事項、第2 安全性試験に関する評価方法、2. 安全性試験の実施による評価、(2) 臨床試験（ヒト試験）

方法、結果、考察、その他必要な事項については、別紙様式(Ⅱ)-1⑦に記載する。

### ①試験方法

「特定保健用食品の表示許可等について」（平成26年10月30日付け消食表第259号）を参照し、過剰摂取時及び長期摂取時における安全性を確認するための試験を実施する。ただし、科学的に十分に説明できる場合は、過剰摂取試験の実施は不要とする。なお、過剰摂取試験を実施しないことに関する科学的な説明については、別紙様式（Ⅱ）-1⑦に記載する。

### ② 留意事項

ア 試験デザイン（オープン試験等）を記載する。

イ 摂取時期や摂取期間について、年月日（西暦）で記載する。（例：20XX年XX月XX日～20△△年△△月△△日の○か月間）

ウ 観察項目や測定時期を記載する。

エ 参加者数及び参加者の特徴を記載する。参加者数を記載するときは、その設定根拠も記載する。参加者の特徴としては、少なくとも健康状態及び年齢を記載する。

オ 試験食に関する情報を記載する。（届出食品であるか等）

カ 海外で実施された研究については、試験実施者又は筆頭著者の所属する機関の国名を記載する。

キ 実施した試験ごとに方法、結果、考察を簡潔に記載する。

機能性表示食品の届出等に関するガイドライン（令和6年4月1日消食表第217号）より引用

➔ 機能性表示食品は、トクホのガイドラインを参照するようにとの指示がある。

## 人 特定保健用食品の表示許可等について

■特定保健用食品の表示許可等について（平成26年10月30日付け消食表第259号），別添2 特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項，第2 添付資料の留意事項，3 保健の用途等各項目別に使用した文献等の留意事項，（3）食品及び特定の保健の目的に資する栄養成分の安全性に関する資料，イ ヒト試験等，（ア）試験目的と計画等，f 被験者の特徴及び被験者数

被験者は、健常人から疾病の境界域の者に至るまでの範囲において、目的とする保健の用途の対象として適切な者とする。性別についても、極端に偏らないように設定することとし、評価指標が性別により大きく異なる場合は、性別ごとの発症割合に準じた被験者数の配分とするが、少数の側の被験者でも一定の評価ができる例数とする。なお、妊婦や小児等は被験者から一般的には除外される。被験者数は、試験内容や実施方法により必要な数が異なるが、統計学的手法によって有意差検定が可能な被験者数を確保すること。したがって、統計学的手法上、有意差検定に不十分な被験者数の場合には、報告例として扱うものとする。

特定保健用食品の表示許可等について（平成26年10月30日付け消食表第259号）より引用

「試験内容や実施方法により必要な数が異なる」

⇒ 何を指しているのか不明

「統計学的手法によって有意差検定が可能な被験者数を確保する」

⇒ この記述だと10例でも安全性を評価できるという意味？  
有意差検定の可否と安全性評価の考えは別ではないか？

機能性表示食品や特定保健用食品のいずれのガイドラインにも安全性を評価するための症例数（目標参加者数）について明確な記述はなく、現状では事業者ごとの判断で例数を設定することになり、安全性情報の品質にばらつきが生じる恐れがある。

# ICHガイドラインを確認してみる

## ICH※ガイドライン

※医薬品規制調和国際会議

Quality: 品質（品質に関するガイドライン）

Safety: 安全性（非臨床に関するガイドライン）

Efficacy: 有効性（臨床に関するガイドライン）

ICH-E1	ICH-E9	ICH-E18
ICH-E2	ICH-E10	ICH-E19
ICH-E3	ICH-E11	ICH-E20
ICH-E4	ICH-E12	ICH-E21
ICH-E5	ICH-E14	
ICH-E6	ICH-E15	
ICH-E7	ICH-E16	
ICH-E8	ICH-E17	

GCP

Multidisciplinary: 複合領域（品質・安全性・有効性の複数領域に関わるガイドライン）



■ICH-E1 致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について (平成7年5月24日薬審第592号)

4. これまでの情報では、ほとんどの有害事象は、投与開始後最初の数カ月間に発現し、またこの期間での発現頻度が最も高い。治験薬を予定される臨床用量で**6カ月間投与する症例の数**は、投与期間中の有害事象の経時パターンが明確に把握できる規模に設定する必要がある。このためには、妥当な頻度（一般的には0.5～5%程度）の遅発性の有害事象が観察できるとともに、より高頻度に発現した有害事象がその後の期間中に増加するのか、あるいは減少するのかを観察できるだけの十分な症例数が必要である。**通常300～600例の対象症例数が適当である。**

5. 一般的ではないが、有害事象の中には投与期間が長くなるにつれて発現頻度または重症度が増すものがあり、また投与開始後6カ月以上経って初めて発現する重篤な有害事象もある。従って、治験薬を12カ月間投与して得られた成績も必要である。有害事象と投与期間の関係についての十分な情報がないため、**1年間の経過観察を必要とする症例数は**、一定の発現率の有害事象を発見する確率と試験実施の実現性に基づいて判断されることが多い。**100例の患者に対して最低1年間投与して得られた成績は、安全性データベースの一部として採用できると考えられる。**そのようなデータを得るためには、治験薬を予定される臨床用量で少なくとも1年間投与するように適切に計画されたプロスペクティブな試験を実施すべきである。1年間の投与期間中に何ら重篤な有害事象が認められない場合には、そのような有害事象の1年間の累積発現率は3%未満と考えてよい。

ICH-E1 致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について (平成7年5月24日薬審第592号) より引用

介入期間	目標症例数	目的
6カ月	300～600例	発現割合が0.5%～1.0%の有害事象の収集
12ヶ月	100例	発現割合が3%の有害事象の収集

有意差検定が目的ではない。  
 =トクホのガイドラインで安全性は評価できない?

- 1 規制・ガイドラインの現状
- 2 安全性を評価するための症例数の根拠
- 3 本稿のまとめ

# 人 安全性評価と有効性評価における症例数の考え方の違い

■ICH-E9 臨床試験のための統計的原則（平成10年11月30日医薬審第1047号），III. 試験計画上で考慮すべきこと，3.5 必要な被験者数

臨床試験の被験者数は、提示された問題に信頼のおける解答を与えられるよう常に十分多くすべきである。試験に必要な被験者数は、通常試験の主要な目的により決められる。被験者数がその他の理由から決定される場合には、その理由を明確にし正当化しておくべきである。例えば、**安全性に関する問題若しくは要求に基づいた試験又は重要な副次目的に基づいて被験者数が決定される試験では、主要な有効性の問題に基づいて被験者数が決定される試験よりも多くの被験者数を必要とするであろう**（例えば、ICH-E1A参照）。

ICH-E9 臨床試験のための統計的原則（平成10年11月30日医薬審第1047号）より引用

## 安全性評価

特に稀な副作用や重篤な有害事象を検出するために、大規模な症例数が必要とされる。これは、安全性の評価では特定の事象の発生確率が低い場合でも信頼性の高い評価を行う必要があるためである。



安全性評価に有効性評価のための症例設計の考え方は適用できない。

## 有効性評価

介入効果が大きい場合や症例間でばらつきによって、比較的少ない症例数でも評価が可能な場合がある。ただし、有効性の評価にも信頼性（再現性など）を確保するために適切な症例数が必要である。

# 人 ICH-E1に記載されている症例数の導出方法 (1)

## 3の法則 (Rule of Three)

n人調べて1度も事象が観測されなくても、他のn人中の3人に事象が観測される可能性がある。

100人調べて1度も観測されなくても別の100人では3人に事象が生起する可能性がある。  
100万人調べて1度も観測されなくても別の100万人では3人に事象が生起する可能性がある。

➔ 頻度が0%または100%のとき、それぞれの95%信頼区間の上限または下限を算出する方法である。  
ICH-E1は、頻度が0%で95%信頼区間の上限を算出する方法を利用している。

発現頻度0.5%	発現頻度1.0% <sup>6か月</sup>	発現頻度3.0% <sup>12か月</sup>	発現頻度5.0%
$\frac{3}{n} \times 100 = 0.5$ $n = \frac{3 \times 100}{0.5} = 600$	$\frac{3}{n} \times 100 = 1.0$ $n = \frac{3 \times 100}{1.0} = 300$	$\frac{3}{n} \times 100 = 3.0$ $n = \frac{3 \times 100}{3.0} = 100$	$\frac{3}{n} \times 100 = 5.0$ $n = \frac{3 \times 100}{5.0} = 60$

## 人 ICH-E1に記載されている症例数の導出方法 (2)

3の法則に近似する計算式

$$n = \frac{\log(1-p)}{\log(1-r)} = \frac{\log(1-0.950)}{\log(1-0.005)} = \frac{-1.301}{-0.002} = 598 \approx 600$$

$$n = \frac{\log(1-p)}{\log(1-r)} = \frac{\log(1-0.950)}{\log(1-0.010)} = \frac{-1.301}{-0.004} = 299 \approx 300$$

$$n = \frac{\log(1-p)}{\log(1-r)} = \frac{\log(1-0.950)}{\log(1-0.030)} = \frac{-1.301}{-0.013} = 99 \approx 100$$

$$n = \frac{\log(1-p)}{\log(1-r)} = \frac{\log(1-0.950)}{\log(1-0.050)} = \frac{-1.301}{-0.022} = 59 \approx 60$$

3の法則と同様に  
ICH-E1の例数と一致

p: 検出力 / r: 発現頻度

## 人 目標参加者数が10例で実施する安全性試験の意味

3の法則に則って計算してみる

$$x \text{ (発現頻度)} = \frac{3}{n} \times 100 = \frac{3}{10} \times 100 = 30$$

30%

近似式で計算してみる

$$\log(1-r) = \frac{\log(1-p)}{n} = \frac{\log(1-0.950)}{10} = \frac{-1.301}{10} = -0.1301$$

$$1-r = 10^{-0.1301} = 0.7411$$

$$r = 1 - 0.7411 = 0.2589$$

26%

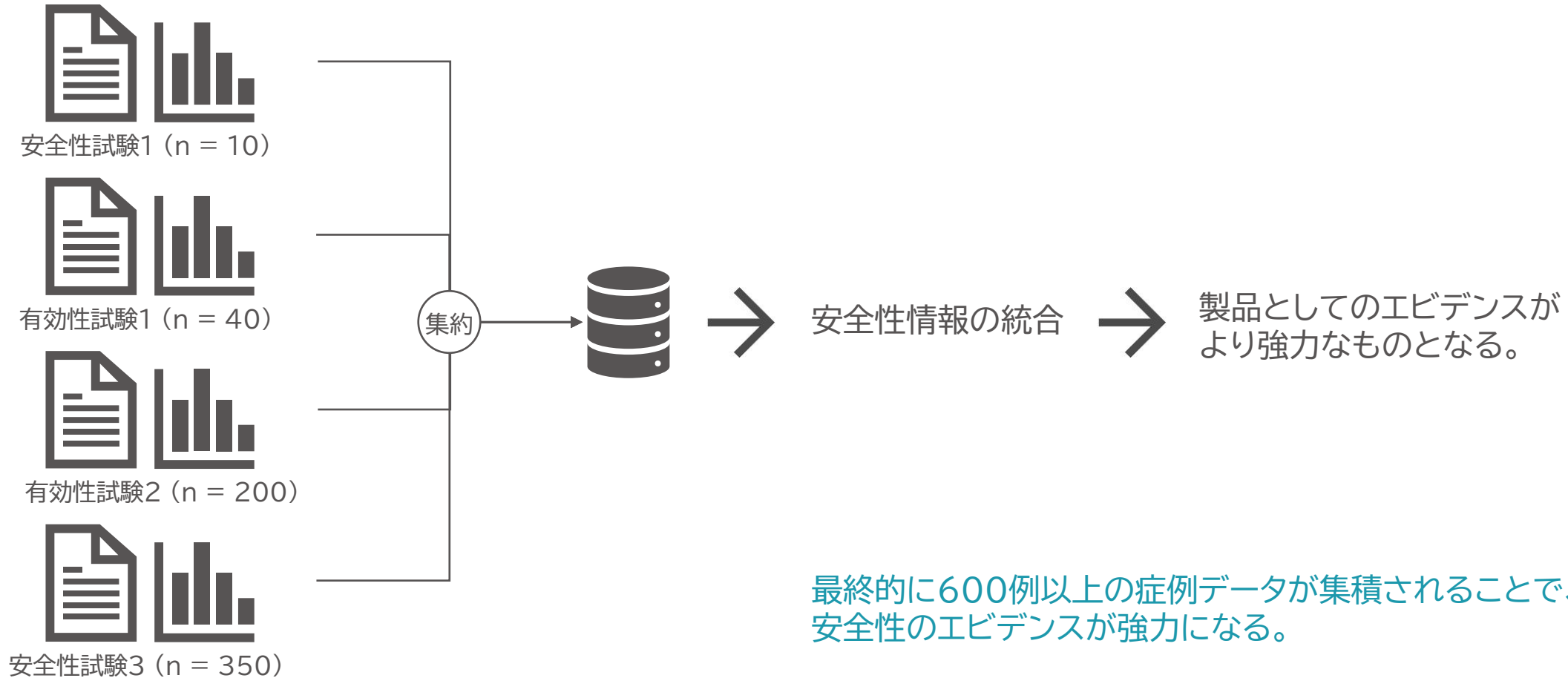
### 目標参加者数が10例で実施する安全性試験の意味

発生頻度が26～30%程度の有害事象を見つけることができる試験である。

➔ 3～4人に1人が発現する有害事象の収集を目的とした試験を1つ実施しただけで終わらせて良いのか？

# 人 安全性情報を集約して製品ごとに臨床データベースを構築する

少ない例数での安全性試験は、無意味ではない。(少ない例数から安全性を評価していくことも大切)  
製品ごとに複数の試験を実施して安全性情報を蓄積することで強力なエビデンスとなる。



# 人 オルトメディコが提案する試験デザイン

	6か月コース	12か月コース
デザイン	前後比較	前後比較
ランダム化	無	無
盲検	非盲検（オープン）	非盲検（オープン）
対象者	健常人から疾病の境界域者に至るまでの範囲において、目的とする保健用途の対象として適切な者	健常人から疾病の境界域者に至るまでの範囲において、目的とする保健用途の対象として適切な者
介入	被験品（1日摂取目安量）	被験品（1日摂取目安量）
介入期間	24週間	48週間
来院回数 （測定回数）	摂取前を含め12週間ごと	摂取前を含め12週間ごと
実施症例数	600例	110例（うち10例は無料サービス）
測定項目	有害事象（予測されるリスクを含む） 日誌 背景調査 食事調査 臨床検査（身体測定・尿検査・血液検査）	有害事象（予測されるリスクを含む） 日誌 背景調査 食事調査 臨床検査（身体測定・尿検査・血液検査）

## <委託先を検討するポイント>

- ✓ 有害事象の検出から報告までの流れが整備されているか？（実施医療機関内の手順も含む）
- ✓ 安定した試験参加者の供給が可能か？
- ✓ 介入コンプライアンス等の管理が整備されているか？



- 1 規制・ガイドラインの現状
- 2 安全性を評価するための症例数の根拠
- 3 本稿のまとめ



機能性表示やトクホのガイドラインでは安全性を評価する例数が不明



安全性と有効性では症例数の考え方が異なる



現状では、ICH-E1の症例数を参考にすることが最善



安全性試験を委託する場合は、環境が整備されていることを確認する

## 人 参考文献一覧

- 消費者庁. 機能性表示食品の届出等に関するガイドライン（令和6年4月1日消食表第217号）（2024年4月10日アクセス可能:  
[https://www.caa.go.jp/policies/policy/food\\_labeling/foods\\_with\\_function\\_claims/assets/notice\\_240401\\_01.pdf](https://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/foods_with_function_claims/assets/notice_240401_01.pdf)）
- 消費者庁. 特定保健用食品の表示許可等について（平成26年10月30日付け消食表第259号）（2024年4月10日アクセス可能:  
[https://www.caa.go.jp/policies/policy/food\\_labeling/foods\\_for\\_specified\\_health\\_uses/notice/assets/food\\_labeling\\_cms206\\_20240401\\_03.pdf](https://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/foods_for_specified_health_uses/notice/assets/food_labeling_cms206_20240401_03.pdf)）
- 厚生労働省. ICH-E1 致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について（平成7年5月24日薬審第592号）（2024年4月10日アクセス可能:  
<https://www.pmda.go.jp/files/000156199.pdf>）
- 厚生労働省. ICH-E9 臨床試験のための統計的原則（平成10年11月30日医薬審第1047号）（2024年4月10日アクセス可能: <https://www.pmda.go.jp/files/000156112.pdf>）
- Eypasch E, Lefering R, Kum CK, Troidl H. Probability of adverse events that have not yet occurred: a statistical reminder. BMJ. 1995; 311 (7005): 619-20. (PMID: [7663258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7663258/))
- 岩崎学, 吉田清隆. 稀な事象の生起確率に関する統計的推測—Rule of Threeとその周辺—. 計量生物学. 2005; 26 (2): 53-63.